

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
30 septembre 2004 (30.09.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/083237 A1

(15) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : C07K 5/02,  
5/06, C07D 209/42, 225/02

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2004/000592

(22) Date de dépôt international : 12 mars 2004 (12.03.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
03290607.5 12 mars 2003 (12.03.2003) EP

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LES  
LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la  
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : DUBUF-  
FET, Thierry [FR/FR]; 17, allée des Charmilles, F-76190  
Autreiot (FR). LECOUVÉ, Jean-Pierre [FR/FR]; 93, rue  
du Docteur Vigné, F-76600 Le Havre (FR).

(74) Représentant commun : LES LABORATOIRES  
SERVIER; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie  
Cedex (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT,  
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,  
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

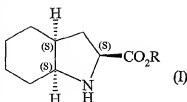
— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

WO 2004/083237 A1

(54) Title: NOVEL METHOD FOR THE SYNTHESIS OF (2S, 3aS, 7aS)-PERHYDROINDOLE-2-CARBOXYLIC ACID AND  
THE ESTERS THEREOF AND APPLICATION TO THE SYNTHESIS OF PERINDOPRIL.

(54) Titre : NOUVEAU PROCÉDÉ DE SYNTHÈSE DE L'ACIDE (2S, 3aS, 7aS)-PÉRHYDROINDOLE-2-CARBOXYLIQUE  
ET DE SES ESTERS, ET APPLICATION À LA SYNTHÈSE DU PERINDOPRIL



(57) Abstract: The invention relates to a method for the synthesis of derivatives of  
formula (I), where R= H or an acid-protecting group. Of application to the synthesis  
of perindopril and the pharmaceutically-acceptable salts thereof.

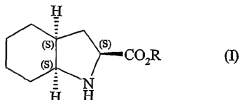
(57) Abrégé : Procédé de synthèse de dérivés de formule (I) : dans laquelle R repré-  
sente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction acide. Appli-  
cation à la synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

-1-

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'ACIDE  
(2S, 3aS, 7aS)-PERHYDROINDOLE-2-CARBOXYLIQUE ET DE SES ESTERS,  
ET APPLICATION A LA SYNTHESE DU PERINDOPRIL**

La présente invention concerne un procédé de synthèse de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-perhydroindole-2-carboxylique et de ses esters, et leur application à la synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

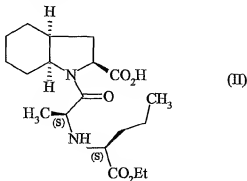
5 Plus spécifiquement, la présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse des dérivés de formule (I) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement benzyle ou alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base minéral(e) ou organique.

0 Les composés de formule (I) obtenus selon le procédé de l'invention sont utiles dans la synthèse du perindopril de formule (II) :



ainsi que dans celle de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

-2-

Le perindopril, ainsi que ses sels, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir accéder à l'intermédiaire de formule (I) avec un procédé de synthèse performant, permettant l'obtention sélective du diastéréoisomère (S,S,S) avec un bon rendement et une excellente pureté, à partir de matières premières bon marché.

Quelques méthodes de préparation des composés de formule (I) sont déjà connues.

Ainsi, le brevet EP 0 037 231 utilise comme matière première l'acide indole 2-carboxylique, qui est soumis à une hydrogénation catalytique sur rhodium pour donner un mélange des deux isomères cis endo de configurations respectives (2S, 3aS, 7aS) et (2R, 3aR, 7aR). Ce mélange est ensuite séparé de façon particulièrement laborieuse : synthèse du dérivé N-benzoylé, cristallisation fractionnée du sel du diastéréoisomère avec la (S)- $\alpha$ -phényl-éthylamine, libération des deux dérivés (S, S, S) et (R, R, R) N-benzoylés, puis élimination du groupement benzoylé, suivie d'un passage sur colonne échangeuse d'ions et d'une recristallisation.

Le brevet EP 0 115 345, pour cette même séparation, utilise plusieurs étapes nécessitant l'estérification de la fonction acide carboxylique par l'alcool benzylique, la salification de l'amino ester par la N-benzyloxycarbonyl-(S)-phénylalanine, la séparation par

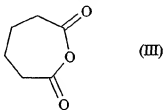
-3-

cristallisation fractionnée de l'isomère (S, S, S), la libération de la fonction aminée optionnellement suivie de la libération du groupement acide carboxylique.

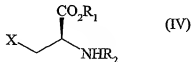
Les brevets EP 0 308 339 et EP 0 308 341 utilisent également comme matière première l'acide indole 2-carboxylique, qui est dans un premier temps réduit en acide indoline 2-carboxylique, pour donner un mélange d'acide indoline carboxylique 2R et 2S, lesquels sont ensuite séparés par cristallisation fractionnée. L'isomère 2S est ensuite soumis à hydrogénation catalytique pour conduire au composé de formule (I).

La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse des dérivés de formule (I), à partir d'une matière première particulièrement bon marché, et qui permet l'obtention sélective du diastéréoisomère (S, S, S) avec un bon rendement et une excellente pureté.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on fait réagir la 2,7-oxepanedione de formule (III) :



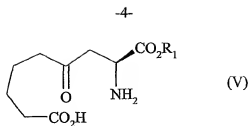
avec le composé de formule (IV) :



dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupement benzyle ou alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, R<sub>2</sub> représente un groupement protecteur de la fonction amine qui est différent de R<sub>1</sub>, et X représente un atome de brome ou d'iode,

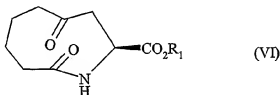
en présence de zinc ou d'amalgame zinc/cuivre, pour conduire après déprotection de la fonction amine au composé de formule (V) :

**FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)**



dans laquelle  $R_1$  est tel que défini précédemment,

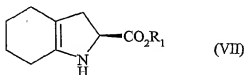
que l'on cyclise par réaction avec un agent de chloration tel que le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle, ou avec un agent de couplage peptidique, pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle  $R_1$  est tel que défini précédemment,

que l'on soumet à une réaction de couplage en présence de titane,

pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle  $R_1$  est tel que défini précédemment,

que l'on soumet à une hydrogénation catalytique, en présence d'un catalyseur tel que le platine, le palladium, le rhodium ou le nickel,

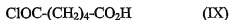
sous une pression comprise entre 1 et 30 bars, de préférence entre 1 et 10 bars, pour conduire, après éventuelle déprotection ou reprotection de la fonction acide, au composé de formule (I).

-5-

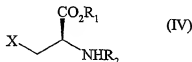
La présente invention concerne également une variante du procédé précédent, dans laquelle le composé intermédiaire de formule (V) est obtenu par réaction de l'acide adipique de formule (VIII) :



- 5 avec un agent de chloration tel que le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle, suivie du couplage du chlorure d'acide de formule (IX) ainsi obtenu :



avec le composé de formule (IV) :



- 10 dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un groupement benzyle ou alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié,  $\text{R}_2$  représente un groupement protecteur de la fonction amine qui est différent de  $\text{R}_1$ , et X représente un atome de brome ou d'iode,

- en présence de zinc ou d'amalgame zinc/cuivre,  
15 et en présence éventuelle de dichlorure de bis-(triphénylphosphine)palladium, pour conduire après déprotection de la fonction amine au composé de formule (V).

Les composés de formule (VI) sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse du composé de formule (I), et font à ce titre partie intégrante de l'invention.

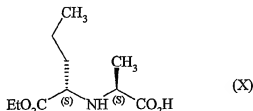
- 20 Le composé préféré de formule (VI) est celui pour lequel R représente le groupement benzyle.

Parmi les groupements protecteurs de la fonction amine utilisables dans le procédé de la présente invention, on peut citer à titre non limitatif les groupements tert-butyloxycarbonyl et benzyle.

-6-

Le composé de formule (I) ainsi obtenu a une très bonne pureté chimique et énantiomérique, ce qui rend son emploi particulièrement avantageux dans la synthèse du perindopril de formule (II).

5 A titre d'illustration, le couplage du composé de formule (I) obtenu selon le procédé de l'invention avec le composé de formule (X) :



permet d'obtenir le perindopril de formule (II) avec une pureté et un rendement très satisfaisants.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.

10 **EXEMPLE 1 : Acide (2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylique, paratoluènesulfonate**

Stade A : Acide (8S)-9-benzyloxy-8-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-6,9-dioxo-nonanoïque

15 Dans un réacteur, placer 200 g de 2,7-oxepanedione, 1 l de diméthylformamide, 204 g de poudre de zinc puis 758 g de (2S)-2-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-3-iodopropanoate de benzyloxy. Laisser la température du mélange réactionnel monter sous agitation à 60°C, puis maintenir cette température pendant 1 h. Ramener ensuite le mélange réactionnel à température ambiante, le filtrer puis le verser sur une solution glacée d'acide chlorhydrique à 5 %, puis extraire par l'acétate d'éthyle et évaporer à sec.

20 L'acide (8S)-9-benzyloxy-8-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-6,9-dioxo-nonanoïque est ainsi obtenu avec un rendement de 80 %.

-7-

Stade B : *Acide (8S)-8-amino-9-benzyloxy-6,9-dioxo-nonanoïque*

Dans un réacteur, placer 200 g du composé obtenu dans le stade précédent, 1,5 l de dichlorométhane et 56 g d'acide trifluoroacétique. Après 1h30 d'agitation à température ambiante, ajouter 2 l d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Extraire par le dichlorométhane et évaporer à sec.

L'acide (8S)-8-amino-9-benzyloxy-6,9-dioxo-nonanoïque est ainsi obtenu avec un rendement de 90 %.

Stade C : *(2S)-4,9-Dioxo-2-azonanecarboxylate de benzyle*

Dans un réacteur, placer 200 g du composé obtenu dans le stade précédent, 2 l d'acétate d'éthyle puis 44 g de 1-hydroxybenzotriazole et 140 g de dicyclohexylcarbodiimide. Le mélange est ensuite porté à 30°C pendant 3 heures, puis il est refroidi et filtré. Le filtrat est ensuite lavé, puis évaporé à sec.

Le (2S)-4,9-dioxo-2-azonanecarboxylate de benzyle est ainsi obtenu avec un rendement de 95 %.

Stade D : *(2S)-2,3,4,5,6,7-Hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle, paratoluènesulfonate*

Dans un réacteur, placer 2 l d'une suspension de titane sur graphite 0,7 M dans le tétrahydrofurane, puis amener au reflux et ajouter lentement une solution de 200 g du composé obtenu dans le stade précédent dans 2 l de tétrahydrofurane. Amener ensuite le mélange réactionnel à température ambiante, le filtrer sur un lit de silice puis laver et évaporer le filtrat à sec. Reprendre le produit brut dans le toluène, ajouter 131 g d'acide paratoluènesulfonique monohydrate, porter la suspension au reflux et éliminer l'eau par distillation azeotropique. Refroidir le milieu à température ambiante, filtrer, laver le sel par du toluène puis le sécher.

Le paratoluènesulfonate du (2S)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle est ainsi obtenu avec un rendement de 77 %.



-8-

Stade E: Acide (2S, 3aS, 7aS)-perhydroindole-2-carboxylique,  
paratoluènesulfonate

Dans un hydrogénateur, placer 200 g du composé obtenu dans le stade précédent, en solution dans l'acide acétique, puis 5 g de Pt/C à 10 %. Hydrogéner sous pression de 5 bars à température ambiante, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène. Eliminer le catalyseur par filtration, puis refroidir entre 0 et 5°C et récolter le solide obtenu par filtration. Laver le gâteau et le sécher jusqu'à poids constant.

Le paratoluènesulfonate de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-perhydroindole-2-carboxylique est ainsi obtenu avec un rendement de 87 % et une pureté énantiomérique de 99 %.

**EXEMPLE 2 : Acide (2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylique ,  
paratoluènesulfonate (variante)**

Stade A : Acide (8S)-9-benzyloxy-8-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-6,9-dioxo-nonanoïque

Dans un réacteur, placer 200 g d'acide adipique, 1 l de dichlorométhane, puis amener le mélange à 0-5°C et ajouter lentement 174 g de chlorure d'oxàlyle. Agiter ensuite 2 heures à température ambiante, puis évaporer à sec.

Reprendre le résidu dans 1 l de diméthylformamide, puis ajouter 178 g d'amalgame zinc/cuivre, 1 g de dichlorure de bis-(triphenylphosphine) palladium et 666 g de (2S)-2-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-3-iodopropanoate de benzyle. Laisser la température du mélange réactionnel monter sous agitation à 60°C, puis maintenir cette température pendant 1 h. Ramener ensuite le mélange réactionnel à température ambiante, le filtrer puis le verser sur une solution glacée d'acide chlorhydrique à 5 %, puis extraire par l'acétate d'éthyle et évaporer à sec.

L'acide (8S)-9-benzyloxy-8-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-6,9-dioxo-nonanoïque est ainsi obtenu avec un rendement de 75 %.

-9-

Stade B : Acide (8S)-8-amino-9-benzoyloxy-6,9-dioxo-nonanoïque

Le stade B est identique au stade B de l'exemple 1.

Stade C : (2S)-4,9-Dioxo-2-azonanecarboxylate de benzyle

5 Dans un réacteur, placer 200 g du composé obtenu au stade précédent, 2 l de dichlorométhane, puis amener le mélange à 0-5°C et ajouter lentement 93 g de chlorure de thionyle. Agiter ensuite 2 heures à reflux, puis, après retour à température ambiante, laver la phase organique par de l'eau puis l'évaporer à sec.

Le (2S)-4,9-dioxo-2-azonanecarboxylate de benzyle est ainsi obtenu avec un rendement de 85 %.

Les stades D et E sont identiques aux stades D et E de l'exemple 1.

10 **EXEMPLE 3** : (2S, 3aS, 7aS)-Perhydroindole-2-carboxylate de benzyle, paratoluènesulfonate

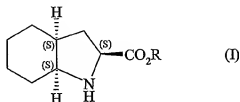
Dans un réacteur, chauffer à reflux 200 g du composé de l'exemple 1, 9 g d'acide paratoluènesulfonique monohydrate, 59 g d'alcool benzylique et 700 ml de toluène en éliminant l'eau formée à l'aide d'un décanteur en continu. Lorsqu'il ne décante plus d'eau, refroidir, essorer le précipité formé et sécher.

15 Le paratoluènesulfonate du (2S, 3aS, 7aS)-perhydroindole-2-carboxylate de benzyle est ainsi obtenu avec un rendement de 91 % et une pureté énantiométrique de 99 %.

-10-

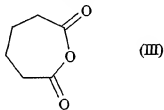
**REVENDICATIONS**

1. Procédé de synthèse des composés de formule (I) :

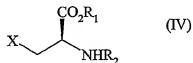


dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement benzyle ou alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

caractérisé en ce que l'on fait réagir la 2,7-oxepanedione de formule (III) :



avec le composé de formule (IV) :

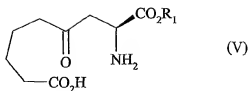


10 dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupement benzyle ou alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, R<sub>2</sub> représente un groupement protecteur de la fonction amine qui est différent de R<sub>1</sub>, et X représente un atome de brome ou d'iode,

en présence de zinc ou d'amalgame zinc/cuivre,

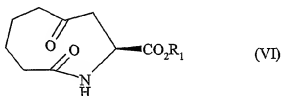
pour conduire après déprotection de la fonction amine au composé de formule (V) :

-11-



dans laquelle  $R_1$  est tel que défini précédemment,

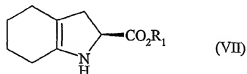
que l'on cyclise par réaction avec un agent de chloration tel que le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle, ou avec un agent de couplage peptidique, pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle  $R_1$  est tel que défini précédemment,

que l'on soumet à une réaction de couplage en présence de titane,

pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle  $R_1$  est tel que défini précédemment,

que l'on soumet à une hydrogénation catalytique, en présence d'un catalyseur tel que le platine, le palladium, le rhodium ou le nickel, sous une pression comprise entre 1 et 30 bars, pour conduire, après éventuelle déprotection ou reprotection de la fonction acide, au composé de formule (I).

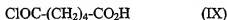
-12-

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la pression d'hydrogène est comprise entre 1 et 10 bars.

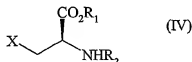
3. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que le composé intermédiaire de formule (V) est obtenu par réaction de l'acide adipique de formule (VIII) :



avec un agent de chloration tel que le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle, suivie du couplage du chlorure d'acide de formule (IX) ainsi obtenu :



avec le composé de formule (IV) :



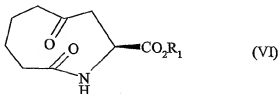
dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un groupement benzyle ou alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié,  $\text{R}_2$  représente un groupement protecteur de la fonction amine qui est différent de  $\text{R}_1$ , et X représente un atome de brome ou d'iode,

en présence de zinc ou d'amalgame zinc/cuivre,

et en présence éventuelle de dichlorure de bis-(triphenylphosphine)palladium,

pour conduire après déprotection de la fonction amine au composé de formule (V).

4. Composé de formule (VI) :



-13-

dans laquelle  $R_1$  représente un groupement benzyle ou alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié.

- 5      5. Composé de formule (VI) selon la revendication 4, caractérisé en ce que  $R_1$  représente le groupement benzyle.
6. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3, permettant l'obtention du dérivé de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène.
7. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3, permettant l'obtention du dérivé de formule (I) dans laquelle R représente le groupement benzyle.
8. Procédé de synthèse du perindopril ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables à partir d'un composé de formule (I), caractérisé en ce que ledit composé de formule (I) est obtenu selon le procédé de la revendication 1.
- 0

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/FR2004/000592A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07K5/02 C07K5/06 C07D209/42 C07D225/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 933 361 A (GAUL HOLGER ET AL) 12 June 1990 (1990-06-12) column 7, line 42 - column 10, line 17; claims; example 48	1-8
A	WIPF, PETER; LI, WENJIE: "Formation of Nine-Membered Lactams by Oxidative Ring Expansion of 4-Hydroxyhydroindoles: A Biomimetic Approach toward the Tuberostemonone Ring System?" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 64, 1999, pages 4576-4577, XP002240232 ISSN: 0022-3263 the whole document	4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August 2004

Date of mailing of the international search report

03/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2200 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

r T/FR2004/000592

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/016336 A (SERVIER LAB ;MEZEI TIBOR (HU); SIMIG GYULA (HU); PORCS-MAKKAY MART) 27 February 2003 (2003-02-27) the whole document	1-8
A	WO 01/58868 A (ADIR ;LANGLOIS PASCAL (FR); TURBE HUGUES (FR)) 16 August 2001 (2001-08-16) the whole document	1-8
A	VINCENT M ET AL: "Stereoselective Synthesis of a New Perhydroindole Derivative of Chiral Iminodiacid, a Potent Inhibitor of Angiotensin Converting Enzyme" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 23, no. 16, 1982, pages 1677-1680, XP002155080 ISSN: 0040-4020 the whole document	1-8



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

...T/FR2004/000592

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4933361	A	12-06-1990	DE 3151690 A1 07-07-1983
			DE 3210701 A1 06-10-1983
			AT 25244 T 15-02-1987
			AT 47838 T 15-11-1989
			AU 559140 B2 26-02-1987
			AU 9193182 A 07-07-1983
			BG 60936 B2 28-06-1996
			CA 1206478 C 24-06-1986
			CA 1341296 C 25-09-2001
			CA 1206478 A2 24-06-1986
			CS 9104095 A3 15-04-1992
			DE 3275293 D1 05-03-1987
			DE 3280014 D1 14-12-1989
			DK 119992 A 28-09-1992
			DK 576782 A 30-06-1983
			EP 0084164 A2 27-07-1983
			EP 0170775 A1 12-02-1986
			ES 8308850 A1 16-12-1983
			ES 8402271 A1 16-04-1984
			FI 824474 A ,B, 30-06-1983
			FI 883456 A ,B, 21-07-1988
			GR 78413 A1 27-09-1984
			HK 74989 A 22-09-1989
			HU 194278 B 28-01-1988
			HU 194167 B 28-01-1988
			IE 56170 B1 08-05-1991
			IE 55867 B1 14-02-1991
			IL 67572 A 18-08-1992
			JP 1301695 A 05-12-1989
			JP 1301659 A 05-12-1989
			JP 1878419 C 07-10-1994
			JP 6004586 B 19-01-1994
			JP 1879559 C 21-10-1994
			JP 5087504 B 16-12-1993
			JP 58118569 A 14-07-1983
			KR 8903424 B1 20-09-1989
			LU 88263 A9 03-02-1994
			MA 19672 A1 01-07-1983
			MX 9203413 A1 01-08-1992
			NL 930048 I1 01-09-1993
			NO 824394 A ,B, 30-06-1983
			NO 832741 A ,B, 30-06-1983
			NZ 202903 A 08-01-1988
			NZ 214877 A 08-01-1988
			PH 18918 A 06-11-1985
			PH 19771 A 27-06-1986
			PT 76052 A ,B 01-01-1983
			SG 1389 G 02-06-1989
			US 5101039 A 31-03-1992
			US 5008400 A 16-04-1991
WO 03016336	A	27-02-2003	FR 2827860 A1 31-01-2003
			CA 2455706 A1 27-02-2003
			EP 1256590 A1 13-11-2002
			WO 03016336 A1 27-02-2003
			HU 0202437 A2 28-02-2003
			PL 355159 A1 13-01-2003

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/000592

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0158868	A	16-08-2001	FR 2807431 A1	12-10-2001
			AU 4847001 A	20-08-2001
			BG 107249 A	31-07-2003
			BR 0109836 A	24-06-2003
			CA 2405486 A1	16-08-2001
			CN 1420867 T	28-05-2003
			CZ 20023291 A3	12-02-2003
			EE 200200575 A	15-04-2004
			EP 1268424 A1	02-01-2003
			WO 0158868 A1	16-08-2001
			HR 20020876 A2	29-02-2004
			HU 0101336 A2	28-02-2002
			JP 2003531825 T	28-10-2003
			NO 20024808 A	04-10-2002
			NZ 521454 A	26-03-2004
			PL 346555 A1	10-09-2001
			SK 14182002 A3	04-02-2003
			US 2003069431 A1	10-04-2003
-----				

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
T/FR2004/000592A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07K5/02 C07K5/06 C07D209/42 C07D225/02

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D C07K

Documentation consultée autres que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 4 933 361 A (GAUL HOLGER ET AL) 12 juin 1990 (1990-06-12) colonne 7, ligne 42 - colonne 10, ligne 17; revendications; exemple 48	1-8
A	WIPF, PETER; LI, WENJIE: "Formation of Nine-Membered Lactams by Oxidative Ring Expansion of 4-Hydroxyhydroindoles: A Biomimetic Approach toward the Tuberostemonone Ring System?" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 64, 1999, pages 4576-4577, XP002240232 ISSN: 0022-3263 le document en entier ----- -/-	4

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

\*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

\*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

\*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

\*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 août 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/09/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patentian 2  
NL - 2230 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 851 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gavriliu, D

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

.C.T/FR2004/000592

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 03/016336 A (SERVIER LAB ;MEZEI TIBOR (HU); SIMIG GYULA (HU); PORCS-MAKKAY MART) 27 février 2003 (2003-02-27) le document en entier	1-8
A	WO 01/58868 A (ADIR ;LANGLOIS PASCAL (FR); TURBE HUGUES (FR)) 16 août 2001 (2001-08-16) le document en entier	1-8
A	VINCENT M ET AL: "Stereoselective Synthesis of a New Perhydroindole Derivative of Chiral Iminodiacid, a Potent Inhibitor of Angiotensin Converting Enzyme" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 23, no. 16, 1982, pages 1677-1680, XP002155080 ISSN: 0040-4020 le document en entier	1-8

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

CT/FR2004/000592

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4933361 A	12-06-1990	DE 3151690 A1	07-07-1983
		DE 3210701 A1	06-10-1983
		AT 25244 T	15-02-1987
		AT 47838 T	15-11-1989
		AU 559140 B2	26-02-1987
		AU 9193182 A	07-07-1983
		BG 60936 B2	28-06-1996
		CA 1206478 C	24-06-1986
		CA 1341296 C	25-09-2001
		CA 1206478 A2	24-06-1986
		CS 9104095 A3	15-04-1992
		DE 3275293 D1	05-03-1987
		DE 3280014 D1	14-12-1989
		DK 119992 A	28-09-1992
		DK 576782 A	30-06-1983
		EP 0084164 A2	27-07-1983
		EP 0170775 A1	12-02-1986
		ES 8308850 A1	16-12-1983
		ES 8402271 A1	16-04-1984
		FI 824474 A ,B,	30-06-1983
		FI 883456 A ,B,	21-07-1988
		GR 78413 A1	27-09-1984
		HK 74989 A	22-09-1989
		HU 194278 B	28-01-1988
		HU 194167 B	28-01-1988
		IE 56170 B1	08-05-1991
		IE 55867 B1	14-02-1991
		IL 67572 A	18-08-1992
		JP 1301695 A	05-12-1989
		JP 1301659 A	05-12-1989
		JP 1878419 C	07-10-1994
		JP 6004586 B	19-01-1994
		JP 1879559 C	21-10-1994
		JP 5087504 B	16-12-1993
		JP 58118569 A	14-07-1983
		KR 8903424 B1	20-09-1989
		LU 88263 A9	03-02-1994
		MA 19672 A1	01-07-1983
		MX 9203413 A1	01-08-1992
		NL 930048 I1	01-09-1993
		NO 824394 A ,B,	30-06-1983
		NO 832741 A ,B,	30-06-1983
		NZ 202903 A	08-01-1988
		NZ 214877 A	08-01-1988
		PH 18918 A	06-11-1985
		PH 19771 A	27-06-1986
		PT 76052 A ,B	01-01-1983
		SG 1389 G	02-06-1989
		US 5101039 A	31-03-1992
		US 5008400 A	16-04-1991
WO 03016336 A	27-02-2003	FR 2827860 A1	31-01-2003
		CA 2455706 A1	27-02-2003
		EP 1256590 A1	13-11-2002
		WO 03016336 A1	27-02-2003
		HU 0202437 A2	28-02-2003
		PL 355159 A1	13-01-2003

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PT/FR2004/000592

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0158868 A	16-08-2001	FR 2807431 A1	12-10-2001
		AU 4847001 A	20-08-2001
		BG 107249 A	31-07-2003
		BR 0109836 A	24-06-2003
		CA 2405486 A1	16-08-2001
		CN 1420867 T	28-05-2003
		CZ 20023291 A3	12-02-2003
		EE 200200575 A	15-04-2004
		EP 1268424 A1	02-01-2003
		WO 0158868 A1	16-08-2001
		HR 20020876 A2	29-02-2004
		HU 0101336 A2	28-02-2002
		JP 2003531825 T	28-10-2003
		NO 20024808 A	04-10-2002
		NZ 521454 A	26-03-2004
		PL 346555 A1	10-09-2001
		SK 14182002 A3	04-02-2003
		US 2003069431 A1	10-04-2003